

English abstract of reference (A)9
PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 11-292777

(43)Date of publication of application : 26.10.1999

(51)Int.Cl. A61K 35/78
A61K 35/78
A61K 35/78
A61K 7/00
A61K 7/06
B01D 11/00
// C07D311/92

(21)Application number : 10-112740 (71)Applicant : LION CORP
(22)Date of filing : 08.04.1998 (72)Inventor : FURUE MASAHIKO
ISHIMARU HIDEHIKO
ODERA NORIO

(54) EXTRACT CONTAINING FORSKOLIN AND COMPOSITION CONTAINING THE EXTRACT

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject extract not having a problem on color, smell and safety, giving effects for improving skin roughness, improving keratin, beautifying skins, restoring hair, etc., and useful as a medicine for treating heart diseases, reciprocatory organ diseases, central nervous system diseases, etc., by subjecting the body of a labiate: *Coleus forskolhii* Brig., to a supercritical extraction method.

SOLUTION: This forskolin-containing extract is obtained by subjecting the whole body or root portions of a labiate: *Coleus forskolhii* Brig., to a supercritical extraction method using a supercritical fluid. The extract is preferably obtained by subjecting the labiate: *Coleus forskolhii* Brig. to a supercritical extraction method using carbon dioxide as a supercritical fluid at a pressure of 73-200 kg/cm², removing the first extract and again subjecting the residue to the supercritical extraction method using carbon dioxide at a

pressure 200-500 kg/cm². A solvent for assisting the extraction is an organic solvent (preferably ethanol). In the supercritical extraction method, the plant is heated at the critical temperature of the supercritical fluid or higher, preferably at 40-100°C. The extract is administered at a daily dose of 0.1-10 mg (as forskolin) per adult.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

PA02-233

reference (A)9

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-292777

(43) 公開日 平成11年(1999)10月26日

(51) Int.Cl. ⁸	識別記号	F I	
A 6 1 K 35/78	ABN	A 6 1 K 35/78	ABNQ
	AAB		AAB
	ACD		ACD
	7/00	7/00	K
	7/06	7/06	
審査請求 未請求 請求項の数 3 F D (全 7 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号	特願平10-112740	(71) 出願人	000006769 ライオン株式会社 東京都墨田区本所1丁目3番7号
(22) 出願日	平成10年(1998)4月8日	(72) 発明者	古江 雅彦 東京都墨田区本所1丁目3番7号 ライオン株式会社内
		(72) 発明者	石丸 英彦 東京都墨田区本所1丁目3番7号 ライオン株式会社内
		(72) 発明者	大寺 規夫 東京都墨田区本所1丁目3番7号 ライオン株式会社内
		(74) 代理人	弁理士 小島 隆司 (外1名)

(54) 【発明の名称】 フォルスコリン含有抽出物及びその抽出物を含有する組成物

(57) 【要約】

【解決手段】 シソ科植物コレウスフォルスコリィの植物体全部又は根部から超臨界流体を用いた超臨界抽出法によって得られるフォルスコリン含有抽出物。

【効果】 本発明のフォルスコリン抽出物は、フォルスコリン含有量が高く、不純物量が少ないもので、各種組成物に配合した場合に、色、香り、安全性に問題のないものである。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 シソ科植物コレウスフォルスコリイの植物体全部又は根部から超臨界流体を用いた超臨界抽出法によって得られるフォルスコリン含有抽出物。

【請求項2】 超臨界流体として炭酸ガスを用い、 73 kg/cm^2 以上 200 kg/cm^2 未満の圧力で抽出処理した抽出物を除去した、 $200\sim 500\text{ kg/cm}^2$ の圧力で抽出処理して得られる請求項1記載のフォルスコリン含有抽出物。

【請求項3】 請求項1又は2に記載のフォルスコリン含有抽出物を含有する組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、肌荒れ改善、角質改善、美肌、育毛などの効果を与え、更には心臓病、呼吸器疾患、中枢神経系の疾患などの治療薬として利用可能なフォルスコリン含有抽出物及び該抽出物を含有する組成物に関する。

【0002】

【従来の技術及び発明が解決しようとする課題】フォルスコリンは、シソ科植物コレウスフォルスコリイから見出された化合物で、種々の有用な生理作用が知られている。このフォルスコリン含有抽出物の製造方法は、従来、原料となるシソ科植物コレウスフォルスコリイ (*Coleus forskohlii* Briq.) の植物体全部、又は根部を乾燥させ、これらを必要に応じ粉碎した後、ベンゼン、トルエン、キシレン、メチレンクロリド、クロロホルム、メタノール、エタノール等の低級アルコール (特開昭61-176585号公報)、グリセリン、プロピレングリコール、1, 3-ブチレングリコール等の多価アルコール、アセトン (特開平3-188024号公報)、ジメチルホルムアルデヒド、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキサイド (特開昭53-34775号公報)、水 (特開昭62-59218号公報)、酢酸エチル (特表平6-510018号公報) などの溶媒で抽出することが行われていた。

【0003】そして、得られた溶媒抽出液に対して減圧濃縮、凍結乾燥等の溶媒除去操作を行い抽出物を得ていた。しかし、溶媒の極性により抽出を行うため、高度な精製工程無しでは抽出物中のフォルスコリン含有率は10重量%以下と低く、フォルスコリン以外の不純物が多量に含まれる抽出物しか得られなかった。従って、有効成分濃度添加した場合、製品の色、香り等に悪影響を及ぼしていた。また、メタノール、アセトン、ジクロロメタン、ヘキサンなどの溶媒は残留した場合、安全性の問題があるため、完全に除去する必要があった。従って、フォルスコリンの含有抽出物を得るには、上記溶媒抽出を行った後、更に高度な精製工程が必要であった。

【0004】本発明は、上記事情を改善するためになさ

れたもので、高度な精製工程なしで不純物量が低減し、フォルスコリン含有量の高いフォルスコリン含有抽出物及びこの抽出物を含有する組成物を提供することを目的とする。

【0005】

【課題を解決するための手段及び発明の実施の形態】本発明者は、上記目的を達成するため鋭意検討を行った結果、シソ科植物コレウスフォルスコリイの植物体全部又は根部から超臨界流体 (特に、比較的常温付近で超臨界流体となり、無味、無臭、工程上安全で経済的な炭酸ガス) を用いた超臨界抽出法によって得られるフォルスコリン含有抽出物、好ましくは炭酸ガスを用い、 73 kg/cm^2 以上 200 kg/cm^2 未満の圧力で抽出処理した抽出物を除去した、 $200\sim 500\text{ kg/cm}^2$ の圧力で抽出処理して得られるフォルスコリン含有抽出物が、その後の精製工程を行わなくとも不純物が著しく低減し、フォルスコリン含有量が非常に高く、しかもこのフォルスコリン含有抽出物は、抽出物の安全性も高く、これを皮膚外用剤、毛髪化粧料などに配合した場合に、色、香り、安全性に問題が生じないことを知見し、本発明をなすに至った。

【0006】以下、本発明につき更に詳しく説明する。本発明のフォルスコリン含有抽出物は、シソ科植物コレウスフォルスコリイの植物体全部又は根部から超臨界流体を用いた超臨界抽出法によって得られるものである。

【0007】本発明に用いられるシソ科植物コレウスフォルスコリイは、路地に成育したのもでも、特開平9-51796号公報に開示の毛状根を培養したのもでもよく、この植物体全部又は根部を乾燥し、適度に粗粉碎をしたものを用いることができる。

【0008】本発明において、超臨界抽出は、圧力変化による分離法 (定温下で超臨界流体を減圧、膨張させ、溶媒ガスの密度を下げて分離)、温度変化による分離法 (定圧下で昇温或いは降温して超臨界流体と溶質を分離)、吸着分離法 (分離槽中に抽出された溶質を吸着するような吸着剤を充填) 等を採用でき、これらを単操作、複合操作として利用することで、高度な精製工程なしで、フォルスコリン含有量の高い抽出物を得ることができる。

【0009】ここで、圧力変化による分離としては、①被抽出物に所定の圧力条件で抽出を行い、得られた抽出物又は抽出残渣に圧力条件を変えて再度抽出を行い、これを数回繰り返す分離法、及び、②被抽出物から得られる抽出物を数種の異なる圧力の分離容器内に連続的に分画する分離法等が挙げられる。

【0010】温度変化による分離としては、③被抽出物に所定の温度条件で抽出を行い、得られた抽出物又は抽出残渣に温度を変えて再度抽出を行い、これを繰り返す分離法、④被抽出物から得られる抽出物を分離槽前で昇温或いは降温して分離する方法、及び、⑤精留塔などを

用いて、精留塔の下部から上部にむけ、異なる温度帯を設けて連続的に抽出を行う温度勾配分離法等が挙げられる。

【0011】本発明に用いられる超臨界流体としては、二酸化炭素、ジメチルエーテル、メタン、エタン、プロパン、エチレン、プロピレン、ベンゼン、トルエン、アンモニア、窒素、酸化窒素等が挙げられるが、比較的常温付近で超臨界流体となり、無味、無臭、爆発性がなく、工程上安全で経済的な炭酸ガスが好ましい。

【0012】また、抽出を補助するための溶媒（エントレーナー）としては、有機溶剤が用いられるが、安全性の面からエタノールが好ましい。

【0013】本発明に用いられる超臨界抽出において、粗粉碎物を超臨界抽出容器に入れ、容器を炭酸ガス等の超臨界流体の臨界温度以上に加温するが、抽出物の熱ダメージを考えると40～100℃が好ましい。また、圧力変化分離法における圧力変化回数は限定されるものではないが、工程管理上なるべく少ない方が好ましい。

【0014】本発明においては、超臨界流体として炭酸ガスを用い、下記の条件で抽出を少なくとも2回行って得られたフォルスコリン抽出物が、フォルスコリン含有量が高く、しかも香気成分等の不純物量が非常に低減したものである点から好ましい。

【0015】即ち、抽出回数を2回行う場合は、1回目の抽出では、抽出容器内を炭酸ガスの臨界圧力以上である73kg/cm²以上200kg/cm²未満、好ましくは100～150kg/cm²に加圧する。これにより不要成分である香気成分等を除去する。このとき抽出圧力が200kg/cm²以上になると、除去成分中にフォルスコリンが抽出され、最終抽出物中のフォルスコリン含有量が少なくなる。

【0016】上記1回目の抽出残渣に対し、抽出容器内を更に200～500kg/cm²、好ましくは350～400kg/cm²に加圧し、第2回目の抽出を行う。これにより、同様に分離容器内に高度精製なしで、残留溶媒の心配が無く、安全でフォルスコリン含有量が25重量%以上のフォルスコリン高含有抽出物を得ることができる。なおこの場合、上記抽出順序を逆にし、200～500kg/cm²で抽出して得られる抽出物を73kg/cm²以上200kg/cm²未満で抽出処理し、その抽出残渣を用いることもできる。

【0017】本発明のフォルスコリン抽出物は、肌荒れ改善効果、角質改善効果、美肌効果（なめらかさ、しっ

とり感、張り、艶など）、育毛効果などの優れた効果を与え、このため皮膚外用剤（皮膚化粧品を含む）、毛髪化粧品、家庭用洗剤などに有効成分として配合することができる。また、心臓病、呼吸器疾患、中枢神経系の疾患などの治療薬としても有効である。

【0018】この場合、上記フォルスコリン抽出物が配合される各種組成物には、その種類に応じた公知の成分が常用量で配合され、液状、乳化状、ペースト状、固形状など、各種の形態に調製されるが、上記フォルスコリン抽出物の配合量は、組成物全体の0.0000001～10重量%、特に0.0001～0.1重量%とすることができる。なお、上記フォルスコリン抽出物を医薬用途に使用する場合、その投与量は、フォルスコリンとして通常成人1日当たり0.1～10mg程度である。

【0019】

【発明の効果】本発明のフォルスコリン抽出物は、フォルスコリン含有量が高く、不純物量が少ないもので、各種組成物に配合した場合に、色、香り、安全性に問題のないものである。

【0020】

【実施例】以下、実施例及び処方例を示し、本発明を具体的に説明するが、本発明は下記の実施例に制限されるものではない。なお、下記の例において%は重量%を示す。

【0021】[実施例] シソ科植物コレウスフォルスコリ根部の乾燥物を粗粉碎したものを100gを抽出容器に入れ、40℃に加温し、炭酸ガスポンプよりチラーユニット、高圧ポンプを用いて、液化炭酸ガスを抽出容器内に送り込んだ。抽出容器内の圧力を100kg/cm²に加圧し第1回目の抽出を行った。この第1回目の抽出において抽出物がほとんど得られなくなったところで抽出をいったん終了し、減圧弁の後ろの分離容器を新しいものと取り替えた。第1回目の抽出残渣に対し、抽出容器内を更に350kg/cm²に加圧し、第2回目の抽出を行い、淡褐色ペースト状のフォルスコリン高含有抽出物1.5gを得た。

【0022】また、ほぼ同様に抽出容器内を350kg/cm²に加圧して1回抽出のみを行い、抽出物1.4gを得た。

【0023】上記の方法において得た抽出物のフォルスコリン含有率を表1に示した。

【0024】

【表1】

	圧力 (kg/cm ²)	抽出物中の フォルスコリン含有率
1回抽出	350	12.43%
2回抽出	100	3.03%
	350	28.51%

【0025】更に、上記2回抽出物について、従来法のエタノール抽出物（フォルスコリン含有率4%）を比較として、色、及び香りの評価を行った。

色の評価

無水エタノールを用いて、フォルスコリン含量が0.01325%になるように希釈し、分光光度計（日立製作所製150-20型）で440nmの吸光度を測定した。

超臨界2回抽出物 吸光度値 0.336
エタノール抽出物 吸光度値 0.763

香りの評価

無水エタノールでフォルスコリン含量が0.5%になる

ように希釈し、5人の被験者による官能評価を実施した。評価は5段階で行った。

- 1：香りを感じない
- 2：香りをほとんど感じない
- 3：香りをやや感じる
- 4：香りを強く感じる
- 5：香りを非常に強く感じる

表2に結果より、フォルスコリン含量同濃度では、超臨界2段階抽出品の方が香りが弱く、品質的に良好であることが確認できた。

【0026】

【表2】

	比較例	実施例
	エタノール抽出物	超臨界2回抽出物
被験者A	4	2
被験者B	2	1
被験者C	3	1
被験者D	4	2
被験者E	3	1
平均	3.2	1.4

【0027】以上の結果より、超臨界抽出、圧力変化分離法による2段階抽出で、高度な精製工程なしで最も安全性の高い溶媒抽出であるエタノール抽出物に比べ7倍以上フォルスコリンを含有する抽出物が得られた。得られた抽出物は無害な炭酸ガスにより抽出されているので安全性の面でも問題ないものであった。更にそれらの品質は、溶剤抽出品に比べて同量配合の場合、色が薄く、香りも弱いことがわかった。これにより、配合面でも色、香りの影響が溶剤抽出品に比べて少ない製剤の確保

【処方例1】クリーム

ベントナイト	1.00%
ヘキサグリセリルモノステアレート	1.00
ジグリセリルモノイソステアレート	0.50
グリセリルモノステアレート	1.50
流動パラフィン	10.00
固体パラフィン	1.50
ジメチルシリコーン	3.00
パルミチン酸セチル	2.00
セトステアリルアルコール	4.00
グリセリン	12.00
カルボキシビニルポリマー（分子量100万～150万）	0.08
キサントガム	0.10
パラオキシ安息香酸プロピル	0.10
パラオキシ安息香酸メチル	0.40
コレウス超臨界2回抽出物	0.10
精製水	バランス
水酸化ナトリウム	微量

ができた。

【0028】以下、フォルスコリン含有抽出物を含有する組成物の処方例を示す。下記の例は、いずれも肌荒れ改善、角質改善、美肌効果（なめらかさ、しっとり感、張り、艶など）、育毛効果といった優れた効果を示し、安全性も良好なものであった。なお、下記例で、コレウス超臨界2回抽出物は上記実施例で得られたものである。

【0029】

香料	微量
計	100.0%
【0030】	
[処方例2] ハンドクリーム	
流動パラフィン	10.00%
植物性スクワラン	5.00
ホホバ油	3.00
ジメチルシリコーン	2.00
イソプロピルミリステート	1.50
デカグリセリンモノイステアレート	1.00
デカグリセリントリイステアレート	0.50
グリセリンモノステアレート	1.00
ステアリン酸	1.50
P. O. E (20) グリセリルモノステアレート	0.80
グリチルレチン酸	0.10
グリセリン	3.00
1, 3-ブチレングリコール	5.00
ローズヒップ油	0.20
トリエチルパノールアミン	0.10
プロリン	0.10
エタノール	2.00
ケトコナゾール	0.05
ビーガム	0.20
水素添加大豆リン脂質	1.00
カルボキシビニルポリマー	0.10
クエン酸	0.10
コレウス超臨界2回抽出物	0.005
香料	微量
精製水	バランス
計	100.0%

【0031】

[処方例3] 乳液	
ベントナイト	0.80%
ヘキサグリセリルモノステアレート	1.20
ジグリセリルモノラウレート	0.50
ソルビタンセスキオレイン酸エステル	3.00
グリチルリチン酸ジカリウム	0.20
ミリスチン酸イソプロピル	2.00
ジメチルシリコーン	0.05
植物性スクワラン	6.00
ホホバ油	1.50
ローズヒップ油	0.50
ヒマワリ油	2.50
ベヘニルアルコール	1.80
グリセリン	12.00
カルボキシビニルポリマー (分子量100万~150万)	0.10
キサンタンガム	0.10
パラオキシ安息香酸プロピル	0.10
パラオキシ安息香酸メチル	0.40
酢酸トコフェロール	0.20

アルギニン	0.10
コレウス超臨界2回抽出物	0.01
精製水	バランス
トリイソプロパノールアミン	0.10
エタノール	2.00
香料	微量
計	100.0%

【0032】

【処方例4】アトピー性皮膚炎用ローション

グリセリン	5.00%
1,3-ブチレングリコール	5.00
カルボキシビニルポリマー	0.50
水酸化カリウム	微量
酢酸トコフェロール	0.20
モノイステアリン酸デカグリセリル	1.00
トリステアリン酸デカグリセリル	0.50
エタノール	1.00
POE(40)硬化ヒマシ油	0.50
ダービリア抽出物	0.20
トリメチルグリシン	3.00
ピロクトンオラミン	0.05
ベンクレ	0.20
コレウス超臨界2回抽出物	0.20
香料	微量
精製水	バランス
計	100.0%

【0033】

【処方例5】クリームタイプ水虫薬

流動パラフィン	5.00%
セタノール	5.00
モノステアリン酸グリセリン	2.00
P. O. E (20) セチルエーテル	4.00
硝酸ミコナゾール	0.10
ラボナイト	0.40
コレウス超臨界2回抽出物	0.01
グリセリン	5.00
1,3-ブチレングリコール	5.00
精製水	バランス
計	100.0%

【0034】

【処方例6】にきび治療剤

油溶性甘草抽出物	0.30%
スクワラン	10.00
セトステアリアルアルコール	4.00
密ロウ	2.00
モノステアリン酸グリセリン	2.00
P. O. E (20) ソルビタンモノラウレート	2.00
グリコール酸	0.20
サリチル酸	0.10
局方イオウ	5.00

ジグリセリン	5.00
レゾルシン	0.20
ラボナイト	0.40
水酸化ナトリウム	微量
コレウス超臨界2回抽出物	0.10
香料	微量
精製水	バランス
計	100.0%

【0035】

〔処方例7〕育毛剤

コレウス超臨界2回抽出物	0.02%
ペンタデカン酸モノグリセライド	2.50
酢酸トコフェロール	0.20
ソルビタンモノラウレート	3.00
オレイン酸エチル	2.50
ユカフォーマー201	0.10
シクロピロクスオラミン	0.10
ラボナイト	0.40
香料	微量
エタノール	バランス
計	100.0%

【0036】

〔処方例8〕貼付剤

コレウス超臨界2回抽出物	0.01%
トリメチルグリシン	0.20
グラブリジン	0.10
ポリアクリル酸	4.00
ポリアクリル酸ナトリウム	1.50
カルボキシメチルセルロース	4.00
グリセリン	15.00
ソルビトール	10.00
ジヒドロキシアルミニウムアミノアセテート	0.10
カオリン	0.05
モンモリロナイト	4.00
ポリソルベート80	1.00
1,3-ブレングリコール	3.00
ジメチルポリシロキサン(30cst)	1.00
精製水	バランス
計	100.0%

ペースト状になるまでニーダで混合し、貼付剤組成物とした。貼付組成物を不織布上に150g/cm²になる

まで均一塗布し、ポリエチレンフィルムを施し、貼付剤を調製した。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. 6

識別記号

F I

B 0 1 D 11/00

B 0 1 D 11/00

// C 0 7 D 311/92

1 0 1

C 0 7 D 311/92

1 0 1